

Aus dem Basler Kinderspital (Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg*)
und aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt Basel
(Direktor: Prof. Dr. *A. Werthemann*)

**Klinische Beobachtungen an einigen Toxoplasmosefällen
sowie Sektionsbefunde bei einem menschlichen
Falle und bei Tieren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
LISON NEIDITSCH
Basel

1951
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus dem Basler Kinderspital (Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg*)
und aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt Basel
(Direktor: Prof. Dr. *A. Werthemann*)

Klinische Beobachtungen an einigen Toxoplasmosefällen sowie Sektionsbefunde bei einem menschlichen Falle und bei Tieren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
LISON NEIDITSCH
Basel

1951

Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag der Herren
Professoren *E. Freudenberg* und *A. Werthemann*

Tag der Promotion: 5. Juli 1950



Erschienen
in der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
81. Jahrgang 1951, Nr. 21, Seite 485

I. Einleitung

Berichte über das vor wenigen Jahren noch beinahe unbekannte Krankheitsbild der Toxoplasmose erscheinen nun in ständig wachsender Zahl in der Literatur. Die meisten Beobachtungen stammen, von *Sabins* Forschungen ausgehend, aus Nordamerika. Vereinzelte Fälle wurden auch in Südamerika beobachtet (*Pinkerton, Weinman*). In Europa kamen wesentliche Beiträge von *Binkhorst* aus den Niederlanden. In Schweden beschrieben *Magnusson* und *Wahlgren* eine Anzahl von Fällen, denen Beobachtungen aus Dänemark (*Smitt* und Mitarb.) und in jüngster Zeit auch aus Finnland (*Lauria*) folgten. *Lelong, Debré* und Mitarb. schildern vereinzelt das Auftreten der Toxoplasmose in Frankreich, ebenso *de Toni, Tolentino* u. a. in Italien. Einige Fälle wurden auch in England beschrieben (*Jacoby, Hutchinson*). In Rußland ist in letzter Zeit ein Fall veröffentlicht worden (*Zasuchin* und Mitarb.). In der Schweiz beschrieben *Bamatter, Freudenberg, Werthemann* und *Glanzmann* eine Anzahl von Toxoplasmose-Erkrankungen. Die sich mehrenden Erkenntnisse in der Klinik, Serologie und pathologischen Anatomie dieser Infektionskrankheit erlauben uns nun, ein immer vollständigeres Krankheitsbild zu erkennen.

Das von *Nicolle* und *Manceau* im Jahre 1908 entdeckte Protozoon «Toxoplasma» ist als intracellulär in allen Geweben lebender Parasit für Mensch und Tier pathogen. Toxoplasmen wurden bisher bei vielen kleinen Nagetieren, bei Katzen, Hunden (*Fankhauser*), Tauben und anderen Vögeln, Schlangen und hauptsächlich bei Hasen gefunden. Eigentliche Toxoplasmose-Epidemien sind bei

Ratten in Amerika und bei Feldhasen in Schweden (*Rubarth*) sowie vor kurzer Zeit auch in der Schweiz beobachtet worden (*Werthemann*). Die an Toxoplasmose erkrankten Tiere gehen unter den Zeichen schwerer Enteritis mit starker Abmagerung, Anorexie, Meteorismus und mit den Symptomen einer Encephalitis zugrunde (*Bamatter, Fankhauser*). *Sabin* und *Olitzky* isolierten den ersten virulenten tierischen Toxoplasmose-Stamm, und *Wolf, Cowen* und *Paige* konnten den menschlichen Erreger aus dem Gehirn eines an Toxoplasmose verstorbenen Kindes mit dem tierischen Parasiten identifizieren.

1. *Die Uebertragung.* Der natürliche Weg der Uebertragung des 4–7 μ langen, halbkreisförmigen Erregers ist heute noch nicht genau bekannt.

Die kongenitale Infektion muß in utero erworben werden, da viele Säuglinge mit schweren Toxoplasmose-Symptomen zur Welt kommen. Die Parasiten können dabei auf verschiedenen Wegen in den kindlichen Organismus gelangen: entweder diaplacentar, oder durch Aspiration von Amnionwasser, das durch Aszension der Erreger infiziert worden ist (*Wolf, Cowen* und *Paige*). Auch die Uebertragungsweise von Tier zu Tier, von Tier zu Mensch oder von Mensch zu Mensch bei der nicht kongenitalen, erworbenen Toxoplasmose, steht noch nicht fest. *Sabin* konnte den Erreger subcutan, intramuskulär, intravenös, peroral und intraperitonäal überimpfen. An Mäusen wurde festgestellt, daß an aktiver Toxoplasmose erkrankte Muttertiere die Erreger durch die Milch sofort nach der Geburt an ihre Säuglinge übertragen können (*Eichenwald*). Neueste Untersuchungen aus dem Pasteur-Institut in Marokko befassen sich mit der Möglichkeit der Uebertragung durch Arthropoden-Vektoren. Dabei wurde festgestellt, daß Flöhe, Fliegen (*Aedes aegypti*) und hauptsächlich Zecken imstande sind, das Toxoplasma durch Biß zu übertragen. Der Parasit bleibt aber nur wenige Stunden in diesen Insekten am Leben. Es stellt sich deshalb die Frage, ob die Toxoplasmen langlebige Dauerformen bilden, die außerhalb eines lebenden Wirtes existieren können (*Blanc* und Mitarb.). Berichte über Zeckenstiche kurz vor dem Auftreten der ersten Toxoplasmose-Symptome bei Erwachsenen sind vorhanden (*Pinkerton* und *Henderson*). Wir begegnen auch öfters der Tatsache, daß Mütter von kongenital erkrankten Kindern vor oder während der Gravidität mit toxoplasmose-empfindlichen Tieren in Kontakt waren. Diese Beobachtung konnten wir auch an eigenen Fällen anstellen. Die Möglichkeit der Infektion durch

Exkrete und infizierte Nahrungsmittel direkt oder durch Vektoren indirekt, ist deshalb durchaus gegeben (*Binkhorst*).

2. *Die Krankheitsbilder der menschlichen Toxoplasmose.* *Sabin*, *Binkhorst* und *Bamatter*, deren umfassende Monographien in der Zeit von 1942–1949 erschienen sind, teilen die verschiedenen Erscheinungsformen der Toxoplasmose nach dem ersten Auftreten der Symptome in den verschiedenen Lebensaltern ein:

a) Kongenitale Toxoplasmose des Neugeborenen, des jungen Säuglings, des älteren Säuglings und des Kleinkindes. Einige Autoren betrachten die Infektion beim älteren Säugling und beim Kleinkind als latente kongenitale Affektion, während sie von anderen als postnatal erworbene Erkrankung angesehen wird.

b) Erworbene Toxoplasmose des Kindes.

c) Erworbene Toxoplasmose des Erwachsenen.

In einer 1949 erschienenen Arbeit von *Frenkel* werden die Symptome unabhängig vom Zeitpunkt ihres ersten Auftretens, nach der Pathogenese und nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten eingeteilt. Wir unterscheiden hier eine akute, subakute und chronische Form der Toxoplasmose. Beide Anschauungen scheinen uns gerechtfertigt, und wir werden sie im folgenden kurz wiedergeben.

a) *Kongenitale Toxoplasmose.* Sie ist gekennzeichnet durch die schweren, intrauterin entstandenen Zerstörungen im Zentralnervensystem, die die charakteristischen neurologischen Symptome hervorrufen:

Hydrocephalus externus und internus, intracerebrale Calcificationen, Konvulsionen, pathologische Reflexe, Tonusanomalien (Hyper-, Hypotonus).

Augensymptome: Chorioretinitis, Microphthalmus, selten Cataracta anterior oder posterior, persistierende Pupillarmembran, Iritis mit nachfolgenden Synechien, Atrophie des Opticus, Strabismus, Nystagmus.

Störungen in den Zwischenhirnzentren: Wärmezentrum (Hypo- und Hyperthermie), Vasomotorenzentrum (Erythrose, Cutis marmorata), Wasserhaushalt (Oedeme), Zuckerzentrum (Glykolabilität).

Die encephalitischen Symptome (Fehlen der Reflexe, Hautanästhesie, Torpor, Somnolenz) überwiegen gegenüber den Zeichen der Meningitis. Bei toxoplasmatischen Frühgeburten beobachten wir oft eine schwere Trinkschwäche.

Die typischen Liquorbefunde sind:

Xanthochromie.

Bedeutender Anstieg des Gesamteiweiß.

Positiver Nonne und Pandey.

Bisweilen stark positive Tryptophanprobe.

Mittelstarke Zellvermehrung.

Die Zellen erweisen sich bei Giemsa-Färbung als mehrheitlich rund-zellige Elemente mit wabigen Bildungen (Schaumzellen).

Goldsol- und Mastixreaktionen sind stark pathologisch und zeigen den Parenchymtypus.

Pseudocysten und freie Toxoplasmen können in Ausnahmefällen im Liquor gefunden werden.

Das Blutbild zeigt keine typischen Veränderungen. In einigen Fällen wird eine leichte Eosinophilie festgestellt. Die etwas häufiger auftretende Leukocytose dürfte eine Folge der entzündlichen Organläsionen darstellen.

Extraneurale Symptome sind weniger oft anzutreffen. Sehr selten wurde Hepatosplenomegalie beschrieben. Eine toxoplasmatische Enterocolitis wurde von *Bamatter* beobachtet, und auch einer unserer Fälle wies eine schwere Colitis mit terminalem Icterus auf. Die für die erworbene Toxoplasmose des Erwachsenen charakteristische, atypische, interstitielle Pneumonie wird bei der kongenitalen Toxoplasmose sehr selten gefunden. Einer unserer Fälle wies geringe interstitielle Infiltrate auf. Bronchopneumonische Herde sind etwas häufiger, aber auch nicht typisch für die kongenitale Toxoplasmose. Endlich wird bei vielen Fällen eine Mikrocephalie festgestellt. Es sind die außerordentlich schweren cerebralen Läsionen, die in den meisten Fällen in wenigen Tagen bis Wochen ad exitum führen. Heilung, d. h. Vernarbung und Proliferation der encephalomeningo-myelitischen Prozesse führt zu den «burnt-out-cases». Die Erreger können hier nicht mehr nachgewiesen werden. Bei den Ueberlebenden stellen wir alle Grade von psychischem Rückstand bis zu völliger Idiotie fest. Chorioretinische Narben und die oben erwähnten übrigen Veränderungen aller Bulbusabschnitte führen von Visusverminderungen bis zur völligen Amaurose. Die neurologischen Symptome können sich weitgehend bessern, aber eine Heilung ohne Defekt ist bei kongenitaler Toxoplasmose bis heute nicht beschrieben worden. Der älteste bis jetzt bekannte «ausgebrannte» Toxoplasmose-Kranke, ein Mann von 41 Jahren, mit allen charakteristischen Symptomen, wurde in der Basler Heil- und Pflegeanstalt Friedmatt entdeckt (*Lippmann*).

Selbstverständlich sind oft nur einzelne der genannten Symptome in geringer Schwere vorhanden. In diesen Fällen sind die Defekte viel leichter. Bei einem Fall konnten wir feststellen, daß die typischen Zeichen der entzündlichen Hirnveränderungen vollständig fehlten, so daß die vorhandenen Symptome, wie Trinkschwäche und Dyspepsie, den Verdacht gar nicht auf Toxoplasmose lenken konnten.

b) *Die erworbene Toxoplasmose bei Kindern.* Berichte über nicht-kongenitale Toxoplasmose-Infektion bei Kindern sind selten. *Sabin* beschreibt zwei Kinder von 6 bzw. 8 Jahren, und *Robinson* schildert eine akute Infektion bei einem 9jähr. Mädchen in einem Flüchtlingslager in Italien. Wir können die Beobachtung eines Falles hinzufügen. Eine der Erkrankungen verlief letal, die beiden anderen Kinder zeigten nach weniger als 14 Tagen Zeichen der Besserung und erreichten völlige Heilung. Die gemeinsamen Symptome sind: akut einsetzende Meningoencephalitis, wie schwere, anhaltende Kopfschmerzen, Erbrechen und hohes Fieber, generalisierte Konvulsionen oder einzelne Muskelzuckungen. *Sabins* Patienten weisen außer den Konvulsionen keine neurologischen Abnormitäten auf, während *Robinson* pathologische Reflexe und Meningismus feststellt. Nur in diesem Falle finden wir frische chorioretinitische Läsionen, während bei *Sabins* Patienten die Fundusbilder normal sind. Zwei Patienten zeigen im akuten Stadium Nystagmus und Deviation der Augen. Generalisierte Adenopathie wurde in zwei, Milzvergrößerung in einem Falle beobachtet. Die Liquorbefunde entsprechen der hier entzündlichen und weniger destruktiven Reaktion des Zentralnervensystems: Zellvermehrung bis zu 2200/3, hauptsächlich Rundzellen. Eiweißgehalt nicht in allen Fällen vermehrt. *Robinson* fand freie und in Pseudocysten eingeschlossene Toxoplasmen im Liquor und stellte aus diesem Befund die Diagnose. *Sabin* fand seine Diagnose durch positive Inokulation von Hirnsuspension im tödlichen, und von Liquor im später geheilten Falle bestätigt. Im Gegensatz zur kongenitalen Toxoplasmose zeigt sich hier ein sehr akut verlaufendes Krankheitsbild, das, ohne schwere Organläsionen zu erzeugen, ohne Residuen ausheilen kann.

c) *Toxoplasmose bei Erwachsenen.* Frische Toxoplasmose-Infektion bei Erwachsenen ist bis heute wenig beobachtet worden. Während bei der erworbenen Toxoplasmose des Kindes die Symptome der Encephalitis im Vordergrund stehen, wird beim Erwachsenen ein extraneurales Syndrom beschrieben. Die Krankheit beginnt mit Fieber und enteritischen Störungen. Hepatomegalie kann bestehen. Einige Tage später entwickelt sich ein maculo-papulöses Exanthem am Rumpf oder auch an den Extremitäten. Dazu gesellt sich das Bild der atypischen interstitiellen Pneumonie, wie sie bei Viruskrankheiten beobachtet wird. In einem der Fälle wurde elektrokardiographisch eine Myokardbeteiligung festgestellt (*Pinkerton* und *Henderson*). Außer einer starken Eosinophilie in einem

Fall (*Syverton* und *Slavin*) liegen keine Blut- und Liquorbefunde vor. Das Zentralnervensystem ist in keinem der Fälle beteiligt, Augenhintergrundsveränderungen finden sich nicht. Die Diagnose konnte teils autoptisch, teils aus positiven Inokulationsbefunden mit Blut der Erkrankten gestellt werden. Anamnestisch wurden bei zwei Patienten Zeckenbisse ermittelt. Von *Binkhorst* wird eine 53jähr. Patientin mit chorioretinitischen Läsionen als einzigem Symptom beschrieben. Die Diagnose wurde auf Grund des positiven Neutralisationstestes gestellt. Als Ueberträger kam eine Katze in Frage. Das oben beschriebene Krankheitsbild wurde mit einer Rickettsiose verglichen, doch konnten Rickettsien in keinem Fall nachgewiesen werden. In die *Frenkelsche* Einteilung der Toxoplasmose-Formen können auch die vielen Fälle eingereiht werden, die keine, vereinzelte oder nur ganz schwache klinische Symptome aufweisen oder nur durch das Vorhandensein von Antikörpern diagnostizierbar sind.

Unter dem Begriff «akute» Toxoplasmose werden hier alle frischen neuralen und visceralen Veränderungen zusammengefaßt, wobei sich die Symptome klinisch äußern oder auch latent bleiben können. Hierin eingeschlossen sind also die Krankheitssymptome in jedem Lebensalter, sofern sie die Folge frischer Läsionen bilden. Zur Gruppe der subakuten Toxoplasmose gehören die Fälle, deren Symptome dem Persistieren der Toxoplasmen, hauptsächlich im Zentralnervensystem, entsprechen, und wo die Parasiten bereits proliferative und narbige Veränderungen hervorgerufen haben. Zu dieser Kategorie sind alle Formen der kongenitalen Toxoplasmose zu zählen mit ihren mannigfachen Symptomen.

Das Bestehen einer chronischen Toxoplasmose, gekennzeichnet durch inaktive toxoplasmatische Prozesse und persistierende Pseudocysten, wird hypothetisch angenommen. Das akute und das subakute Stadium, die nach der *Frenkelschen* Theorie zur chronischen Form führen, könnten unbemerkt, latent vor sich gegangen sein. Wir hätten hier eine Erklärung für die kongenitale Infektion durch Mütter, die neutralisierende Antikörper besitzen, ohne je ein manifestes Krankheitszeichen gezeigt zu haben. In diese Gruppe gehörten ferner auch die Menschen, die in einigen Reihenuntersuchungen positive Antikörpertests ohne jegliches Symptom von Toxoplasmose aufwiesen (*Frenkel, Wallgren*).

3. *Bemerkungen zur Therapie.* Ein spezifisches Therapeuticum gegen die Toxoplasmose ist bis heute nicht bekannt. Toxoplasmaeid wirkt keines der Anti-Protozoenmittel, Chemotherapeutica

und Antibiotica (*Bamatter, Frenkel*). Allein Sulfonamide wirken hemmend auf die Vermehrung dieser Protozoen (*Warren und Sabin, Weinman*). Eine Heilung der schweren kongenitalen Toxoplasmosefälle ist deshalb nicht möglich, weil die durch die Parasiten intrauterin gesetzten Zerstörungen irreversibel sind. Durch hohe Sulfonamiddosen in langdauernden, wiederholten Kuren scheinen aktive toxoplasmatische Prozesse stabilisiert werden zu können. Vor allem werden die häufigen interkurrenten Infekte, denen die Säuglinge durch ihre geschwächte Resistenz zu erliegen drohen, mit kombinierter Sulfonamid-Penicillin-Medikation wirksam bekämpft. Die überlebenden Patienten sind jedoch schwer geschädigt. Bluttransfusionen von antikörperhaltigem mütterlichem Blut wurden mit wenig Erfolg ausgeführt. Als symptomatische Maßnahmen sind Röntgenbestrahlung der Plexus und Ionisation (*Debré*) beschrieben worden. Bei *Robinsons* 9jähr. Patientin mit erworbener Toxoplasmose konnte durch eine lange und wiederholte Sulfathiazol-Emetin-Kur völlige Heilung erzielt werden. Einige Erfolge sind bei der Behandlung toxoplasmatischer Uveitiden bei Kindern und Erwachsenen erreicht worden. Die entzündlichen Erscheinungen gingen in vielen Fällen sowohl durch kombinierte Sulfonamid-Typhusvaccine-Gaben (*Krause und Smith*) als auch durch Toxoplasmin-Injektionen in steigenden Dosen (*Frenkel*) zurück.

II. Beobachtungen von Toxoplasmose-Fällen am Basler Kinderspital

Seit der Veröffentlichung eines 1946 aufgetretenen Falles von kongenitaler Toxoplasmose (*Freudenberg*: Schweiz. med. Wschr. **77**, 25, 680 [1947]), hatten wir Gelegenheit, 5 weitere Toxoplasmose-Erkrankungen zu beobachten. Die pathologisch-anatomischen Befunde der beiden letal verlaufenen Fälle sind bereits beschrieben worden (*Werthemann*: Ann. paediatr. **171**, 4 [1948]).

Fall 1. W., Peter, geb. 20. Mai 1946, gest. 17. August 1946.

Geburt normal, 4 Wochen vor dem Termin, im Basler Frauenspital (Vorsteher: Prof. *Th. Koller*). In den ersten 3 Wochen voll gestillt. Dann langsam zunehmende Trinkschwäche, Einweisung wegen leichter Dystrophie mit 4 Wochen.

Verlauf: Säugling mit blasser, kühler Haut. Keine abnormen neurologischen Symptome. Auffallend ist nur die Trink- und Saugschwäche. Allmählich stärker werdendes, oft spastisches Erbrechen. Eine Pylorusstenose wird röntgenologisch ausgeschlossen. Die Hautfarbe wird immer grauer, die Hauttemperatur ist kalt. Die eintretende Exsikkose wird durch Infusionen und Dauertropfeinlauf zu beeinflussen versucht. Das Blutbild zeigt eine Anämie, Leukocytose und Eosinophilie (16%). Sensorium,

Reflexbild und Bewegungen bleiben normal. Der schleichende Intoxikationszustand kann weder durch Ernährungsmaßnahmen noch durch Penicillin und Guanicil beeinflusst werden. Mit 3 Monaten erfolgt der Exitus unter terminalen Konvulsionen. Die Autopsie deckt den wahrscheinlichen Befund einer Toxoplasmose auf: Symmetrische Verkalkungen und Entmarkungsherde des Gehirns. Keine Parasitenbefunde. Die Diagnose kann durch den positiven Sabinschen Neutralisationstest bei der Mutter im Juni 1948 nachträglich sichergestellt werden:

	1 : 20	1 : 100	1 : 1000	1 : 10 000
Tyrode-Kontrolle. . . .	++++N	++N	(+)	(+)
Serum-Kontrolle	++N	+++N	+	Ø
Serum Mutter W. . . .	+	Ø	Ø	Ø

Legende: + bis +++ = Größe der Hautpapel am Kaninchen.

N = Nekrose innerhalb der Hautpapel.

Ø = keine Reaktion (= neutralisierendes, antikörperhaltiges Serum).

Wir haben einen sehr uncharakteristischen Verlauf von kong. T. vor uns, der nicht sicher auf eine cerebrale Affektion schließen ließ. Das Kind erinnert an den Fall *Bamatters* mit Enterocolitis. Der Symptomenkomplex setzt sich folgendermaßen zusammen: Trinkschwäche, schweres spastisches Erbrechen, unklare Darmaffektion, schleichende Intoxikation, terminale Konvulsionen, vasomotorische Störungen.

Mütterliche Anamnese: Starke Hyperemesis während der ganzen Gravidität. Unklare Leibschmerzen. Große Müdigkeit vor und nach der Geburt. Keinerlei Kontakt mit Tieren. 1947 und 1949 Geburt von gesunden Kindern. 1948 war der Neutralisationstest noch immer positiv!

Fall 2. G., Celesto, geb. 5. März 1947, gest. 6. März 1947.

Wiederum eine Frühgeburt, 8 Wochen vor dem Termin, normale Geburt im Basler Frauenspital. 2110 g Gewicht. Das Kind weist hochgradige Oedeme am ganzen Körper auf und wird mit der Diagnose «Hydrops foetalis» ins Kinderspital eingewiesen. Blut der Mutter ist Rh +, das kindl. Blut konnte nicht mehr untersucht werden.

Verlauf: Oedematöse, cyanotische, unterkühlte Frühgeburt. Muskulatur hypotonisch. Fehlende Greif- und Umklammerungsreflexe. Trotz Stimulation und O₂-Zufuhr erfolgt noch in der gleichen Nacht der Exitus. Postmortaler Liquorbefund: 13 000/3 Zellen (lymphoide Zellen, vacuolierte Monocyten), Pandy + + +, Gesamteiweiß 2,5⁰/₁₀₀, Tryptophan + + +, Farbe xanthochrom. Im ungefärbten Präparat sind Kalkkonkremente zu sehen.

Autopsiebefund: Schwerste Meningomyeloencephalitis. Erweichungen und Höhlenbildungen der Großhirnhemisphären. Hydrocephalus. Augen: schwere, beidseitige Chorioretinitis. In den Herden können toxoplasmatische Pseudocysten nachgewiesen werden. Sonst keine Parasitenbefunde. Erythroblastoseherde in Leber, Milz, Nieren und Lunge.

Der Symptomenkomplex ist charakteristisch für eine schwere, kongenitale Toxoplasmose: Hydrocephalus, Encephalomeningomyelitis, Chorioretinitis, Zwischenhirnstörungen (Oedeme, Temperaturlabilität, Cyanose), schwer pathologischer Liquorbefund.

Die Diagnose wurde durch den Parasitenbefund in den Bulbi sichergestellt. Es war leider nicht möglich, nachträglich den Neutralisationstest bei der Mutter auszuführen und anamnestische Erhebungen anzustellen, so daß wir keinerlei Anhaltspunkte für die Uebertragung haben.

Nach diesen beiden letal verlaufenen Fällen, konnten drei Kinder beobachtet werden, die am Leben geblieben sind.

Fall 3. M., Peter, geb. 29. Januar 1943 (Abb. 1).

Der Knabe wird im Februar 1947, im Alter von 4 Jahren, zur Spätdiagnose einer abgelaufenen Toxoplasmose von der Basler Augenklinik eingewiesen.

Vorgeschichte: Normale Geburt, am Termin. Gewicht 4100 g. Gesund bis zum Alter von 11 Monaten. Damals Erkrankung, Diagnose «Meningitis» im Krankenhaus Säckingen (Deutschland). Symptome: Husten, Fieber bis 40°, Meningismus. Liquor: 520/3 Zellen, Lymphocyten. Nonne+. Spinnwebsgerinnsel. Keine bakt. Erreger. Augen: Glaskörperabszeß beidseits, Verlust des Sehvermögens. Starkes Schielen (Freiburger Univ.-Klinik). Therapie: Sulfonamide.

Befunde im Basler Kinderspital: Altersgemäß entwickelter, intelligenter Knabe. Neurologischer und Liquorbefund völlig normal. Schädelröntgenbild o. B. Augen (Prof. Brückner): Bulbi phthisisch, beidseitige Amaurose



Abb. 1. Fall 3: M., Peter, 4 Jahre.

Cataracta complicata. Hintergrund deshalb nicht zu erkennen. Die Diagnose einer Toxoplasmose konnte durch den nach 4 Jahren noch positiven Neutralisationstest nachträglich gestellt werden (Februar 1948).

	1 : 20	1 : 100	1 : 1000	1 : 10 000
Tyrode-Kontrolle. . . .	++++N	++++N	+	Ø
Serum-Kontrolle	++++N	++++N	++	+
Serum M., Peter	++N	±	Ø	Ø

Nachträgliche Erhebungen Februar 1950: Der Gesundheitszustand des Knaben ist gut. Er ist sehr intelligent, besucht in Deutschland eine Blindenschule.

Mütterliche Anamnese: 5 gesunde Kinder. Das 6. Kind ist, 1500 g schwer, gleich nach der Geburt gestorben, Ursache unbekannt. Die Mutter hatte während der Gravidität des 7. Kindes, unseres Pat., keinerlei Beschwerden. Die Familie hielt immer Kaninchen und Katzen. Zeitweise Rattenplage, waren aber ausgetilgt zur Zeit der Geburt des 7. Kindes.

Der Krankheitsbeginn und -verlauf gleicht den wenigen Fällen von erworbener kindlicher T., die bis heute beschrieben wurden. Es ist kein Anhaltspunkt für eine kongenitale Erkrankung vorhanden. Die akuten meningitischen Symptome sind rasch abgeklungen, wie es in all diesen Fällen beobachtet worden ist. Der psychische Zustand des Knaben ist nicht alteriert. Das einzige Residuum der überstandenen Infektion ist die völlige Amaurose.

Fall 4. M., Franziska, geb. 24. Juni 1948 (Abb. 2).

Normale Geburt im Basler Frauenspital, am Termin. Geburtsgewicht 2820 g. Einweisung wegen schlechten Gedeihens mit 2 Wochen.

Verlauf: Kind ist apathisch, dystroph, saugt und schluckt kaum. Neurologische Symptome: Meningismus, starke Rigidität der Glieder, gesteigerte Sehnenreflexe, unvollständige Primitivreflexe. Liquor: Druck erhöht, xanthochrom, Pleocytose (400/3 Zellen, Mononucleäre und Schaumzellen), hoher Eiweißgehalt (max. 6,6‰), Tryptophan +, Kolloidkurven patho-

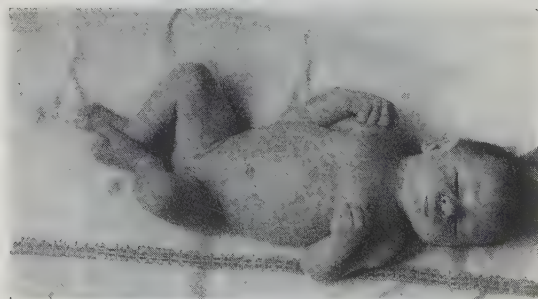


Abb. 2. Fall 4: M., Franziska, 1 Monat.

logisch, stark gesenkt, organischer Befund. Schädelröntgenbild: Kalkschatten über der Schädelbasis. Mit 1 Monat erscheinen die ersten Augenveränderungen: Glaskörpertrübungen, Verfärbung der Papillengegend. Später Horizontalnystagmus. Langsame Verstärkung der neurologischen Symptome: polykinetische Sehnenreflexe, tonisch-klonische Krämpfe bei bloßer Berührung. Mit 4 Monaten ist der Neutralisationstest bei Mutter und Kind positiv:

	1 : 20	1 : 100	1 : 500	1 : 2500
Tyrode-Kontrolle. . . .	+++N	++N	±	Ø
Serum-Kontrolle	+++N	++N	+	+
Mutter M.	++	Ø	Ø	Ø
Kind M.. . . .	++N	±	Ø	Ø

Auch der *Dye-Test* beim Kind fällt positiv aus (40% ungefärbte Parasiten bei einer Verdünnung von 1 : 64, nach *Sabin*).

Zur gleichen Zeit entwickelt sich ein Hydrocephalus internus und externus. Ernährung zeitweise nur mit der Sonde möglich. Kind liegt mit gebeugtem Kopf und angezogenen Beinen. Starke vasomotorische Uebererregbarkeit, oft leichte Cyanose. In der rechten Lunge wird ein kalkdichter Herd sichtbar. Verstärkte Uveitis, Beginn einer beidseitigen Opticusatrophie. Im Lauf der nächsten Monate gehen die neurologischen Symptome etwas zurück. Der Allgemeinzustand bessert sich. Beim Austritt des Kindes (Februar 1949) mit 7 Monaten sehen wir den für eine kongenitale Toxoplasmose typischen Symptomenkomplex: Hydrocephalus int. et ext., intracerebrale Calcificationen, hochgradige Spastizität und pathologische Reflexe. Augensymptome: Nystagmus, kleinherdige Chorioretinitis, beidseitige Opticusatrophie. Liquor: Nur noch leichte Zell- und Eiweißvermehrung, Tryptophan +, Kolloidkurven unverändert path. Schwerer psychischer Rückstand. Kalkdichter, evtl. toxoplasmatischer Lungenherd, vasomotorische Störungen.

Therapeutisch wurden 3 Sulfonamidkuren (Elkosin und Diazil) durchgeführt.

Nachuntersuchung im Alter von 1½ Jahren, Februar 1950: Allgemein- und Ernährungszustand sind gut. Kind kann aber weder sitzen noch stehen noch gehen. Extremitäten leicht spastisch, Reflexe gesteigert. Psyche: Das Kind reagiert weder auf Lichtreize noch auf Laute. Es steht in keinerlei Kontakt mit der Außenwelt. Augenbefund, Auszug (Prof. *Rintelen*): Beidseitige chorioretinitische Narben. Beidseitige Opticusatrophie.

Wir haben hier den Endzustand einer kongenitalen T. vor uns, der zu einem völlig hilflosen Vegetieren geführt hat.

Mütterliche Anamnese: Während der Gravidität keine besonders Beschwerden. Zweimal Koliken. Wenige Tage Subfebrilität im 3. Monat. Kein Kontakt mit Tieren. Ein 1949 geborenes Kind ist völlig gesund.

Fall 5. St., Heidemarie, geb. 14. August 1948 (Abb. 3).

Rückwandererkind aus Deutschland. Normale Geburt, am Termin. Geburtsgewicht nur 1500 g, die Mutter war schwer unterernährt. Mit 3 Tagen beidseitige Augeneiterung, mit 3 Wochen beidseitiges Schielen. Konnte mit ¾ Jahren nicht sitzen. Einweisung aus dem Quarantänelager Rhein-



Abb. 3. Fall 5: St., Heidemarie, 1½ Jahre.

felden mit 1 Jahr, mit den Symptomen: Strabismus, Nystagmus, Hydrocephalus internus.

Befunde im Kinderspital: Liquordruck erhöht. Pathologische Kolloidkurven (Linkstyp), Liquor sonst normal. Kopfumfang beträgt 65% der Körperlänge (normal 61% nach Brock). Schädelröntgenbild: kleine Kalkschatten im vordern Schädeldrittel. Augen: Beidseits in der Maculagegend chorioretinitischer Herd. Strabismus convergens. Horizontalnystagmus. Reflexe leicht gesteigert. Mit 20 Monaten werden die unteren Extremitäten spastisch. Spitzfußstellung. Stark gesteigerte, polykinetische Sehnenreflexe, Fußclonus. Liquor: leichter Anstieg des Gesamteiweiß: 0,25%/₀₀. Augenhintergrund: Chorioiditische Narbe. Einzelne kleine, pigmentierte Herde. Mit 1½ Jahren: Neutralisationstest von Kind St. und Mutter St. stark positiv.

	1 : 20	1 : 100	1 : 500	1 : 2500
Serum-Kontrolle	++++N	+++	+	+
Tyrode-Kontrolle.	++++N	++	Ø	Ø
Mutter St..	+	Ø	Ø	Ø
Kind St.	Ø	Ø	Ø	Ø

Zur selben Zeit wurde die Toxoplasmin-Reaktion (Cutantest) positiv. In dem nach Stockholm gesandten Serum fand Prof. Gard den Dye-Test und die Komplementbindung positiv. Im Juni 1950, mit beinahe 2 Jahren, wird das Kind entlassen.

Die für eine kongenitale Toxoplasmose charakteristischen Symptome: Hydrocephalus, cerebrale Calcificationen, Nystagmus, Strabismus, Chorioretinitis, sind stationär geblieben, ebenso der Liquorbefund. Die Spastizität der Beine und die Cloni sind verringert, es besteht eine leichte Spitzfußstellung. Psychisch ist das Kind deutlich im Rückstand. Es lächelt, greift nach Gegenständen, spricht aber nicht.

Mütterliche Anamnese: Bei diesem Kind konnte eine wahrscheinliche Infektionsquelle eruiert werden: die Mutter war während der Gravidität

mit Kaninchenbesorgung beschäftigt. Im 7. Monat starben ca. 40 Tiere (bei Leipzig) an einer Krampfkrankheit. Die Frau hat an sich selbst keinerlei Symptome bemerkt. Im Januar 1950 ist ein zweites, gesundes Kind geboren worden.

Therapeutisch wurde hier eine Kur mit Trisulfanyl (Sulfonamid) durchgeführt.

III. Toxoplasmin-tests bei klinisch Gesunden

Mittels eines von Prof. Gard (Stockholm) freundlichst zur Verfügung gestellten Toxoplasmin-Präparates, welches in physiologischer Kochsalzlösung 25fach verdünnt zur Anwendung kam, wurden die Intracutanproben vorgenommen. Diese wurden nach 24 und nach 48 Stunden abgelesen. Ergebnisse:

Altersklassen	Zahl der Proben	Positiver Ausfall	Negativer Ausfall
Frühgeburten der ersten 3 Lebensmonate	6	0	6
Säuglinge (1. Lebensjahr)	14	0	14
Kinder im 2. Lebensjahr	18	0	18
Kinder <2 bis zu 5 Jahren	9	1	8
Kinder <5 bis zu 14 Jahren.	18	6	12
Erwachsene	13	7	6
	78	14	64

Innerhalb der zwei ersten Lebensjahre kamen bei klinisch auf Toxoplasmose nicht Verdächtigen positive Reaktionen nicht vor. In diesem Alter wird also ein solcher Test klinisch gebraucht werden können. Schon unter den 2- bis 5jähr. Kindern kommt ein unmotivierter positiver Reaktionsausfall einmal vor, bei der nächsten Altersstufe in $\frac{1}{3}$ der Fälle, bei Erwachsenen in der Hälfte derselben. Wir nehmen nicht an, daß es eine so große Zahl von klinisch latenten Infektionen gibt, vielmehr denken wir an eine aspezifische Komponente dieser Reaktion. Daß eine solche mit zunehmendem Lebensalter sich immer häufiger geltend macht, entspricht auch anderweitigen Beobachtungen.

IV. Beschreibung eines Sektionsfalles von kongenitaler Toxoplasmose aus der pathologisch-anatomischen Anstalt Basel (Prof. A. Werthe- mann)

G., Tosca, geb. 15. Juni 1948, gest. 11. Juli 1948.

Klinische Angaben (wir verdanken die Angaben Herrn Dr. Feer, Säuglingsheim Hardstraße): Eltern gesund. 2 gesunde Geschwister, 1 Totgeburt (Kaiserschnitt, Ursache unbekannt). Infektionsquelle unbekannt.

Verlauf: Frühgeburt im 8. Monat. Steißgeburt im Basler Frauenspital. Dort fielen die tiefliegenden Augen und die merkwürdige Kopfkonfiguration auf. Verdacht auf Dysplasie. Einweisung ins Säuglingsheim wegen schlechten Aussehens.

Status: Auffallende Unterkühlung. Große Fontanelle vorgewölbt, gespannt. Stirne vorgewölbt. Augen: klein und tieflegend. Nystagmus. Strabismus convergens. Sonnenuntergangsphänomen. Milz: palpabel, hart.

Liquor: Xanthochrom, 20/3 Zellen (Leukocyten), Gesamteiweiß 15⁰/₀₀, Nonne, Pandey + + + +, Kolloidkurven path. Schlechtes Trinken wegen Kiefersperre. Auftreten von generalisierten Konvulsionen und einer vorübergehenden Facialislähmung links. Ständige Temperaturschwankung zwischen 35° und 38°. Im Alter von 1 Monat Exitus bei starker Temperaturerhöhung. Diagnose: Hydrocephalus, Encephalomeningitis.

Sektionsbefund (Abb. 4): S. N. 727/48.

Gehirn: makroskopisch: Hintere zwei Drittel des Großhirns und beide Seitenventrikel sind dünnwandige Höhlen. Verkalkte Nekrosemassen. Hydrocephalus. *Mikroskopisch:* Schwerste Encephalomeningitis, Erweichungsherde. Toxoplasmatische Pseudocysten (Abb. 5), Verkalkungsherde und sog. Pseudokalkkonkremente an verschiedenen Stellen. Kleinhirn und Pons sind nicht betroffen. Keine Parasiten in den übrigen Organen. Bulbi konnten leider nicht untersucht werden.

Die Diagnose wurde durch den Toxoplasmenbefund im Gehirn gestellt.

Epikritisch können wir feststellen, daß auch die klinischen Symptome charakteristisch sind für die kong. T.: Hydrocephalus,

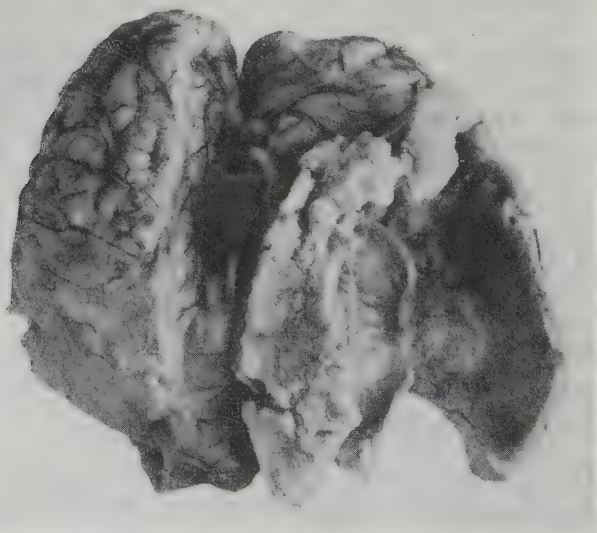


Abb. 4. Sektionsfall: G., Tosca. Großhirnhemisphären.

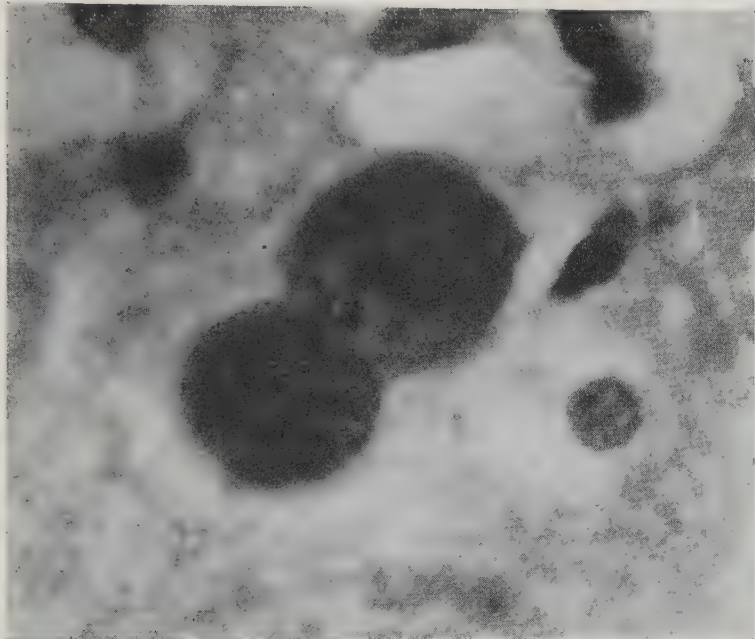


Abb. 5. Sektionsfall G., Tosca. Toxoplasmatische Pseudocyste im Großhirn.

Konvulsionen, Mikrophthalmie, Strabismus, Nystagmus, Liquorbefund, Temperaturlabilität, Splenomegalie.

V. Beitrag zur Epidemiologie der Toxoplasmose

1. *Toxoplasmose bei Feldhasen* (pathologisch-anatomische Anstalt, Basel). Vom Zoologischen Garten, Basel, wurden zu gleicher Zeit zwei Feldhasen zur Sektion gesandt: Ein Muttertier und sein 1½-jähriges Junges. Eines der Tiere war frei im Garten herumgelaufen, das andere lebte im Stall. Bei beiden Tieren konnte eine Toxoplasmose durch Erregernachweis in verschiedenen Organen festgestellt werden (*Vischer*). Aus dem gleichen Wurf sind etwas früher ebenfalls 2 andere Jungtiere gestorben, wurden aber nicht seziiert. Es ist wahrscheinlich, daß auch sie an Toxoplasmose zugrunde gegangen sind. Ueber den Krankheitsverlauf bei den beiden Tieren ist nichts bekannt.

Mit dem Blut von drei Tieren des gleichen Stalles, die aber mit

den verstorbenen Tieren nicht verwandt waren, wurde der Neutralisationstest ausgeführt. Er fiel negativ aus.

Aus Schweden wurde von *Rubarth*, wie schon erwähnt, von einer Toxoplasmoseepidemie bei Hasen berichtet. Es ist das erste Mal, daß auch in der Schweiz Toxoplasmose bei Hasen festgestellt wurde. Darüber hinaus handelt es sich hier um verschiedene Mitglieder einer Familie.

Sektionsbefund: T. S. 74/49. Ausgewachsener, weiblicher Feldhase (Mutttertier). Gest. 5. November 1949.

Lunge: Oedem, Stauung und Induration. An einigen Stellen finden sich toxoplasmatische Pseudocysten.

Milz: Sowohl freie Parasiten als auch Pseudocysten, die in Milzkapillaren liegen, vorhanden.

Leber: In der Glissonschen Kapsel sind wiederum die runden Bildungen mit kugeligen Einschlüssen, die Pseudocysten, zu sehen.

In den übrigen Organen finden sich keine Parasiten.

Die Diagnose wurde gestellt durch positiven Parasitenbefund in Lunge, Milz und Leber.

T. S. 72/49. Junger, 1½jähr., männlicher Feldhase. Gest. 2. November 1949.

Lunge: Eine Pseudocyste in einer Gefäßwand als längliches, mit Parasiten gefülltes Gebilde. An einer anderen Stelle eine runde Cyste (Abb. 6).

Leber: Stark hyperämisch. Pseudocysten von verschiedener Größe liegen im Gewebe.

In den anderen Organen sind keine Parasiten nachzuweisen. Die Diagnose konnte durch positiven Parasitenbefund in Lunge und Leber gestellt werden.

Bulbi und Gehirn konnten leider bei keinem der beiden Tiere untersucht werden.

Wir möchten darauf hinweisen, daß die in den Pseudocysten eingeschlossenen Parasiten – wahrscheinlich durch die Fixations- und Färbeprozedur – ihre halbkreisförmige Gestalt verlieren. Sie sind meist kugelig und wesentlich kleiner als die Toxoplasmen im Nativpräparat, die ungefähr die Größe eines Erythrocyten erreichen. Bei diesen beiden Fällen von tierischer Toxoplasmose fanden wir die Beobachtung bestätigt (*Bamatter, Werthemann*), daß sich, im Gegensatz zur menschlichen Infektion, die Erreger bei Tieren viel häufiger in den visceralen Organen befinden. In keinem unserer menschlichen Sektionsfälle konnten Toxoplasmen außerhalb des Zentralnervensystems gefunden werden.

2. Toxoplasmose bei Hunden.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir zwei analoge Beobachtungen beifügen: Herrn Prof. *Werthemann* wurden von Prof. *Scholz* (München) Präparate eines Gehirns vorgelegt, welche von einem angeblich an Staupe eingegangenen Hunde stammten. In diesen Präparaten konnten Pseudo-

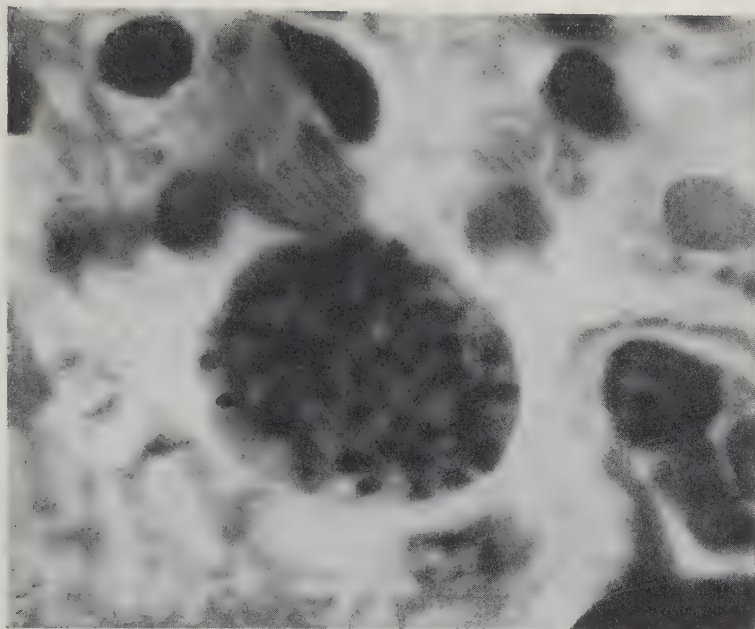


Abb. 6. Feldhase: Lunge. Toxoplasmatische Pseudocyste.

cysten angetroffen werden, die jedenfalls morphologisch von Toxoplasma-cysten nicht zu unterscheiden waren (Abb. 7).

Ferner kamen durch den Tierarzt Dr. *Lang* drei Seren von Hunden zur Untersuchung. Bei den Tieren lautete die klinische Diagnose ebenfalls auf «Hundestaupe». *Eines dieser 3 Seren gab einen positiven Dye-Test von hohem Titer.*

Eingehende Beobachtungen über Toxoplasmose beim Hund wurden an Hand von 8 eigenen Fällen von *Fankhauser* an dieser Stelle kürzlich publiziert.

Die histologischen und serologischen Befunde weisen darauf hin, daß unter den klinisch als «Staupe» aufgefaßten Krankheitsbildern die Toxoplasmose vorkommt. Bei der Häufigkeit der Hundehaltung ist damit eine der Quellen der menschlichen Toxoplasma-Infektionen aufgezeigt.

Zusammenfassung. Es werden 5 von 1946 bis Anfang 1950 im Basler Kinderspital beobachtete Fälle von Toxoplasmose beschrieben. Davon sind 2 letal verlaufen. Eines dieser beiden Kinder weist klinisch hauptsächlich extraneurale Symptome auf: Trinkschwäche, Enterocolitis, Erbrechen. Die Diagnose wird post mortem durch einen positiven Neutralisationstest bei der Mutter wahr-

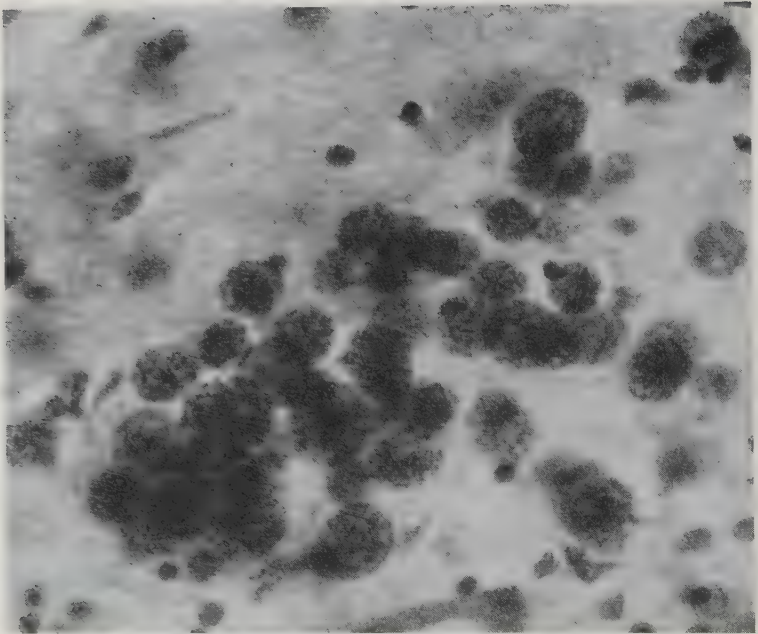


Abb. 7. Hund: Gehirn. Multiple Pseudocysten.

scheinlich gemacht. Pathologisch-anatomisch entspricht dieser Fall einem burnt-out-case. Das zweite Kind stirbt nach einem Tag mit schweren, charakteristischen Toxoplasmose-Symptomen. In den Bulbi können Erreger nachgewiesen werden. Diesen beiden kongenitalen Fällen folgt eine erworbene Toxoplasmose bei einem Knaben von 11 Monaten. Als Residuum der akuten Meningitis bleibt eine völlige Amaurose zurück. Im Übrigen normale geistige und körperliche Entwicklung. Die Diagnose kann nachträglich durch einen positiven Neutralisationstest des Kindes sichergestellt werden. Das vierte Kind wird gleich nach der Geburt mit den klassischen Symptomen eingewiesen. Nach drei Sulfonamid-Kuren sind die akuten Erscheinungen abgeklungen. Das Kind ist jetzt mit 1½ Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit blind, taub und ohne geistigen Kontakt mit der Umwelt. Die Diagnose wurde durch einen positiven Neutralisationstest bei Mutter und Kind und einen positiven Dye-Test beim Kind bestätigt. Der fünfte und letzte Fall endlich ist ebenfalls eine kongenitale Toxoplasmose mit allen

charakteristischen Symptomen. Das Kind erhielt Sulfonamide. Mit 20 Monaten ist es psychisch zurückgeblieben, und die akuten Symptome sind noch nicht völlig abgeklungen. Die Diagnose wurde wiederum durch einen positiven Neutralisationstest bei Mutter und Kind gestellt. Zugleich wurde auch eine positive Toxoplasminreaktion der Haut, ein positiver Dyetest und positive Komplementbindung gefunden. Anamnestisch aufschlußreich ist hier die Tatsache, daß die Mutter während der Gravidität mit Kaninchen zu tun hatte, die an einer konvulsivischen Krankheit zugrunde gingen.

Wir möchten hervorheben, daß die beiden verstorbenen Kinder Frühgeburten waren. Drei Mütter haben seit der Geburt des kranken Kindes wieder gesunde Kinder geboren. Die Infektionsquelle (Kaninchen) konnte nur in einem Falle als wahrscheinlich ermittelt werden.

Ferner wurde aus der pathol.-anat. Anstalt Basel der Sektionsfall einer schweren, kongenitalen Toxoplasmose mit den klassischen klinischen und anatomisch-pathologischen Symptomen, bei einem Mädchen von einem Monat beschrieben. Wiederum eine Frühgeburt. Die Diagnose konnte durch positiven Erregernachweis im Gehirn gestellt werden.

Aus dem selben Institut Bericht über zwei Fälle von tierischer Toxoplasmose bei 2 Feldhasen aus der gleichen Zucht (Mutter und Junges). Diagnose durch Erregernachweis in verschiedenen visceralen Organen (Lunge, Milz, Leber).

Mitteilung über wahrscheinliche Toxoplasmose bei «staupe»-kranken Hunden (Prof. *Scholz*, München, legte die histol. Schnitte vor). Unter den Seren von 3 anderen «staupe»-kranken Hunden (eingesandt von Tierarzt Dr. *Lang*) gab eines einen positiven Dye-Test.

Im Basler Kinderspital wurden im April 1950 156 Toxoplasmin-tests (Intracutanproben ähnlich der Tuberkulin-Reaktion) an klinisch Gesunden ausgeführt. Das Toxoplasmin wurde von Prof. *Gard*, Stockholm, zur Verfügung gestellt. Nur Kinder der zwei ersten Lebensjahre zeigten ausschließlich negative Reaktion. Bis zu 14 Jahren war $\frac{1}{3}$ der Kinder positiv, bei den Erwachsenen sogar die Hälfte der Untersuchten. Da eine so große Zahl von latenten Infekten unwahrscheinlich erscheint, muß sich mit zunehmendem Alter eine aspezifische Komponente dieser Reaktion immer stärker geltend machen (Prof. *Freudenberg*).

Die Blutproben der verschiedenen Patienten wurden dem Hyg. Inst. Basel (Prof. *Tomcsik*) übergeben, wo die Sabin-Tests ausgeführt wurden (außer im Falle 5, wo Prof. *Gard*, Stockholm, die Proben anstellte).

Bamatter, F.: Bibl. paediatr., Fasc. 48, Karger 1949; Méd. et Hyg. **1949**, 138, 139, 140. – *Binkhorst, C. D.*: Toxoplasmosis, Leiden 1948. – *Binkhorst, C. D., Bedaux, L. M. G., v. d. Valk, W. M. G., de Haas, P. K., und Brückner, R.*: Ophthalmologica **118**, 4/5 (1949). – *Blanc, G., Bruneau, J., und Chabaud, A.*: Ann. Inst. Pasteur **78**, 2 (1950). – *Van Creveld, S.*: Ann. paed. **171**, 4 (1948). – *Debré, R., Mande, R., Mozziconacci, P., und Laval, J.*: Arch. franç. Pédiatr. **6**, 1 (1949). – *Drenowski, A. K.*: Schweiz. med. Wschr. **77**, 15, 429 (1947). – *Eichenwald, H.*: Amer. J. Dis. Childr. **76**/3, 307 (1948). – *Fankhauser, R.*: Schweiz. Arch. Tierhk., **92**, 4 (1950); Schweiz. med. Wschr. **81**, 14, 338 (1951). – *Frenkel, I. K.*: J. amer. med. Assoc. **140**, 369 (1949); Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **68**, 634 (1948). – *Freudenberg, E.*: Schweiz. med. Wschr. **77**, 25, 680 (1947). – *Glanzmann, E.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **2**, 305 (1947). – *Giraud, P., und Ranque, I.*: Arch. franç. Pédiatr. **6**, 1 (1949). – *Granström, K. O., und Magnusson, J. H.*: Arch. franç. Pédiatr. **6**, 4 (1949). – *Holm, E.*: Ugeskr. Laeg. **110**/48, 1363 (1948). – *Hutchinson, I. H.*: Arch. Dis. Childhood **24**, 120. – *Jacoby, N. M., und Sagorin, L.*: Lancet **1948** II, 24, 926. – *Kean, B. H., und Grocott, R. G.*: J. amer. med. Assoc. **136**, 2, 104 (1948). – *Krause, A. C., und Smith, L. F.*: Amer. J. Ophthalm. **29**, 977 (1946). – *Lelong, M., und Rossier, A.*: Arch. franç. Pédiatr. **5**, 2 (1948). – *Lauria, K.*: Duodecim **65**, 1, 91 (1949). – *Lippmann, S.*: Praxis **1949**, 42. – *Magnusson, J. H.*: Acta paediatr. **35**, 183 (1947). – *Magnusson, J. H., und Wahlgren, F.*: Acta path. **25**, Fasc. 1 (1948). – *Meyer, H., und Roth, W.*: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **12**, Fasc. 5 (1949). – *Nicolle, C., und Manceau, L.*: Arch. Inst. Pasteur, Tunis **1909**. – *Paige, B. H., Cowen, D., und Wolf, A.*: Amer. J. Dis. Childr. **631**, 474 (1942). – *Pinkerton, H., und Henderson, R. G.*: J. amer. med. Assoc. **116**, 807 (1941). – *Pinkerton, H., und Weinman, D.*: Arch. Path. (Am.) **30**, 374 (1940). – *Robinson, P.*: Ann. paediatr. **168**, (1947). – *Sabin, A. B.*: Adv. Pediatr. **1**, (1942). – *Sabin, A. B., und Olitzky, P. K.*: Science **85** (1937). – *Sabin, A. B., und Ruchman, L.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **51**, 1 (1942). – *Sabin, A. B., und Feldman, H. A.*: Science **108**, 2815 (1948). – *Syvertson, J. F., und Slavin, H. B.*: J. amer. med. Assoc. **131**, 12, 957 (1946). – *de Toni*: Ann. paediatr. **171**, 4 (1948). – *Tolentino, P., und Bucalossi, A.*: Policlinico infant. **1948**, Fasc. 6. – *Wallgren, A.*: Ann. paediatr. **171**, 284 (1948). – *Warren, J., und Sabin, A. B.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **51**, 15 (1942). – *Werthemann, A.*: Ann. paediatr. **171**, 4 (1948). – *Winsser, J.*: Ann. paediatr. **171**, 4 (1948). – *Zasuchin, D. H., Skvortsov, M. A., und Osinowski, H. J.*: Paediatrica (Moskau) **1949**, 3, 40.

